

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
4. Dezember 2003 (04.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/099746 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07B 59/00. (74) Anwälte: RIECHELMANN, Jens usw.; Ricchelmann & Carlsohn, Schillerplatz 1, 01309 Dresden (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE03/01692

(81) Bestimmungsstaaten (national): JP, US.

(22) Internationales Anmeldeatum: 23. Mai 2003 (23.05.2003)

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten JP, europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR)
- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17 Ziffer iii) für alle Bestimmungsstaaten

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(30) Angaben zur Priorität: 102 23 451.5 25. Mai 2002 (25.05.2002) DE

Zur Erklärung der Zweiibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

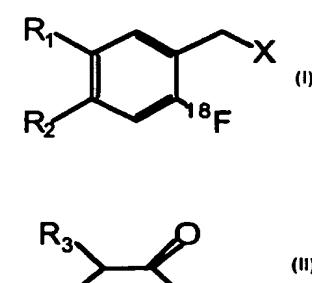
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): ABX GMBH [DE/DE]; Wilhelm-Rönsch-Str. 9, 01454 Radeberg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): AMETAMEY, Simon, Mensah [CH/CH]; Uetlibergerstr. 308, CH-8045 Zurich (CH). BELOKON, Yurij [RU/RU]; Kotelnicheskaya Naberezhnaya 1/15, 114, Moskau, 117813 (RU). FEDOROVA, Olga, S. [RU/RU]; Komendantskii Prospect, Ap. 512, 32/1 Komendantskii prospect, St.Petersburg, 197343 (RU). KRASIKOVA, Raisa, N. [RU/RU]; Ap. 534, 5 Polikarpova Str., St. Petersburg, 197341 (RU). VYSKOCIL, Stepan [CZ/CZ]; SV, Ruska 92, 100 00 Prag 10 (CZ).

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF ¹⁸F-FLUORINATED ALPHA ACIDS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ¹⁸F-FLUORIERTEN ALPHA-AMINOSÄUREN



(57) Abstract: The invention relates to a method for the production of ¹⁸F-fluorinated α -amino acids and ¹⁸F-fluorinated α -amino acid derivatives, comprising the following steps: (a) reaction of a ¹⁸F-fluorinated compound of formula I, wherein R₁ and R₂ independently represent hydrogen, a hydroxy group, a benzyloxy group or an alkoxy group with 1 - 5 carbon atoms or R₁ and R₂ jointly represent a -O-CH₂-O group; and X represents a halogen, a tosyl-, mesyl- or trifluoromethane-sulphonyl group; with an achiral or chiral Ni(II)-complex of a Schiff base of a compound of formula II wherein R₃ represents hydrogen or a non-branched or branched alkyl group with 1-5 carbon atoms, in the presence of a chiral catalyst and an auxiliary base; and (b) cleavage of the compound obtained in step (a).

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von ¹⁸F-fluorierten α -Aminosäuren und ¹⁸F-fluorierten α -Aminosäurederivaten. Dabei sind folgende Schritte vorgesehen: (a) Umsetzen einer ¹⁸F-fluorierten Verbindung der Formel I in der R₁ und R₂ unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, eine Benzyloxygruppe oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellen oder R₁ und R₂ gemeinsam eine -O-CH₂-O-Gruppe bilden; und X ein Halogen, eine Tosyl-, Mesyl- oder Trifluormethansulfonyl-Gruppe darstellt; mit einem achiralen oder chiralen Ni(II)-Komplex einer Schiffchen Base einer Verbindung der Formel II in der R₃ Wasserstoff oder eine unverzweigte oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt, in Gegenwart eines chiralen Katalysators und einer Hilfsbase; und (b) Spalten der in Schritt (a) erhaltenen Verbindung.

WO 03/099746 A1

BEST AVAILABLE COPY

Beschreibung

Verfahren zur Herstellung von ^{18}F -fluorierten alpha-Aminosäuren

5

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von ^{18}F -fluorierten α -Aminosäuren und ^{18}F -fluorierten α -Aminosäurederivaten. Sie betrifft insbesondere ein Verfahren zur Herstellung von 2-[^{18}F]-Fluor-L-tyrosin.

10

2-[^{18}F]-Fluor-L-tyrosin (2-Amino-3-(4-hydroxy-phenyl)-propionsäure, nachfolgend als L-FTYR abgekürzt) ist eine Indikatorsubstanz (Tracer), die in der Nuklearmedizin, insbesondere als Kontrastmittel bei der Positronenemissionstomographie eingesetzt wird. Wesentliches Einsatzgebiet von ^{18}F -markiertem L-FTYR ist dabei die Diagnostik und Bewertung von Hirntumoren.

Aufgrund der vergleichsweise hohen Halbwertszeit von ^{18}F (110 min) können PET-Zentren mit derart markierten Positronenstrahlern durch das sogenannte Satellitenkonzept versorgt werden. Das Satellitenkonzept sieht vor, daß die radioaktiv-markierten Substanzen in einem Synthesezentrum, das über ein Cyclotron verfügt, nach Aufforderung durch das PET-Zentrum hergestellt werden und diese dann beispielsweise mittels Flugzeug in das PET-Zentrum transportiert werden. Die Entfernung zwischen dem Synthesezentrum und dem PET-Zentrum sollte dabei in einer Zeit bewältigt werden, die dem Zwei- bis Vierfachen der Halbwertszeit des eingesetzten Radionuk-
30 lids entspricht.

Dieses Satellitenkonzept setzt jedoch ein unkompliziertes Verfahren zur Herstellung der Tracer voraus, mit dem beispielsweise L-FTYR in hohen Ausbeuten und in kurzer Zeit hergestellt werden kann. Überdies ist es erforderlich, das 5 die Herstellung mittels vollautomatisierter Module erfolgen kann, die beim Einsatz hochradioaktiver Substanzen unbedingt notwendig sind, um eine Kontamination und Schädigung der Umgebung zu vermeiden. Die bisher bekannten Herstellungsverfahren für L-FTYR werden diesen Anforderungen nicht gerecht.

10

L-FTYR wird bisher überwiegend durch nicht-regioselektive elektrophile Fluorierung von o-Acetyltyrosin über $[^{18}\text{F}]$ -Acetylhypofluorid hergestellt (Coenen, H. H., Kling, P., Stocklin, G., Cerebral metabolism of L-[2-18F]fluoro-

15 tyrosine: a new PET tracer of protein synthesis, J. Nucl. Med. 1989, 30, 1367-1372; Coenen, H. H., Franken, K., Kling, P., Stocklin, G., Direct electrophilic fluorination of phenylalanine, tyrosine and dopa., Appl. Rad. Isot., 1988, 12, 1243-1250). Dabei wird ein Gemisch aus dem 2-Isomer und 20 3-Isomer von L-FTYR erhalten, das durch Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC) getrennt wird. Es wird jedoch nur eine sehr geringe Ausbeute des gewünschten 2-Isomers erhalten.

25 Weiterhin ist ein Verfahren zur Herstellung von L-LTYR bekannt, bei dem ein chiraler Induktor in Gegenwart einer Hilfsbase verwendet wird (Lemaire, C., Damhaut, P., Plenevaux, A., Comar, D., Enantioselective synthesis of 6-[fluorine-18]- fluoro-L-dopa from no-carrier-added fluorine- 30 18-fluoride, J. Nucl. Med. 1994, 35, 1996-2002; Lemaire, C., Production of L-[^{18}F]Fluoro amino acids for protein syn-

thesis: overview and recent developments in nucleophilic synthesis. In: PET studies on Amnio Acids Metabolism and Protein Synthesis, Herausgeber B. M. Mazoyer, W. D. Heiss, D. Comar, Developments in Nuclear Medicine, 1996, Bd. 23, S. 5 89 - 108). Als chrialer Induktor wird bei der Herstellung des L-FTYR (S)-(-)-1-Boc-2-tert-butyl-3-methyl-4-imida- zolidinon eingesetzt, das extrem instabil und feuchtigkeits- empfindlich ist, was hohe apparative Anforderungen stellt und äußerste Sorgfalt bei der Herstellung erfordert. Darüber 10 hinaus muß der chirale Alkylierungsschritt bei einer Temperatur von -78 °C oder weniger durchgeführt werden. Eine Herstellung in vollständig automatisierten Modulen, die für hochradioaktive Substanzen erforderlich sind, ist daher nicht möglich.

15

Aufgabe der Erfindung ist es, die Nachteile nach dem Stand der Technik zu beseitigen. Es soll insbesondere ein vergleichsweise einfaches Verfahren zur Herstellung von ^{18}F -fluorierten α -Aminosäuren und ^{18}F -fluorierten α -Amino- 20 säurederivaten, insbesondere von 2-[^{18}F]-Fluor-L-tyrosin angegeben werden, die in vollautomatisierten Modulen durchgeführt werden kann.

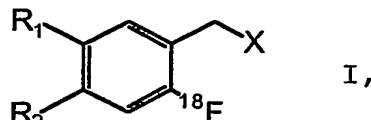
Diese Aufgabe wird durch die Merkmale des Anspruchs 1 und 25 des Anspruchs 16 gelöst. Zweckmäßige Ausgestaltungen der Erfindungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 15 und 17 bis 20.

Nach Maßgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung 30 von ^{18}F -fluorierten α -Aminosäuren und ^{18}F -fluorierten α -Amino-

säurederivaten vorgesehen, das die folgenden Schritte umfaßt:

(a) Umsetzen einer ^{18}F -fluorierten Verbindung der Formel

I

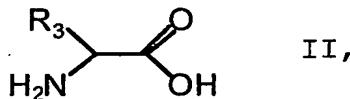


in der

R₁ und R₂ unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, eine Benzyloxygruppe oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder R₁ und R₂ gemeinsam 10 eine -O-CH₂-O-Gruppe bilden; und

X ein Halogen, eine Tosyl-, Mesyl- oder Trifluormethansulfonyl-Gruppe darstellt;

mit einem achiralen oder chiralen Ni(II)-Komplex einer Schiffchen Base einer Verbindung der Formel II



in der R₃ Wasserstoff oder eine unverzweigte oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt, in Gegenwart eines chiralen Katalysators und einer Hilfsbase; und

(b) Spalten der in Schritt (a) erhaltenen Verbindung.

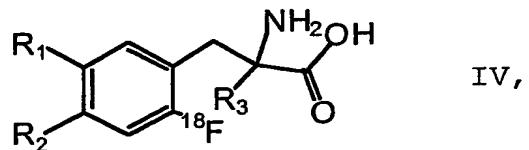
20

Das erfindungsgemäße Verfahren ist ein stereoselektives nucleophiles asymmetrisches Syntheseverfahren, das auf der Phasen-Transfer-Katalyse beruht, wobei der chirale Katalysator als Phasen-Transfer-Katalysator dient. Wesentlicher Vor-25 teil dieses Verfahrens ist, daß Schritt (a) und Schritt (b) bei Raumtemperatur durchgeführt werden kann. Aufgrund dieser milden Reaktionsbedingungen wird die Automatisierung dieses Verfahrensschritts ermöglicht. Deshalb kann das er-

findungsgemäße Verfahren in vollautomatisierten Modulen eingesetzt werden, so daß erstmals die Herstellung von ^{18}F -fluorierten α -Aminosäuren und ^{18}F -fluorierten α -Aminosäurederivaten, insbesondere L-FTYR in Verbindung mit dem 5 Satellitenkonzept ermöglicht wird.

Überdies sind die Ausbeuten des genannten Verfahrens in Abhängigkeit von der gewählten Schiffchen Base, dem Lösungsmittel und der Aufarbeitung hoch. Das Verfahren ergibt in 10 der Regel Reaktionsprodukte in einer Enantiomerenreinheit (e.e.) von mehr als 90 %. Für diese hohen Ausbeuten ist es wesentlich, daß das in Schritt (a) erhaltene Reaktionsgemisch abgeschreckt („Quenching“) wird. Dabei wird der in Schritt (a) erhaltene Komplex gespalten. Das Quenchen wird 15 ebenfalls bei Raumtemperatur durchgeführt, in dem beispielsweise eine Säure wie 57%ige Iodwasserstoffsäure (HI) dem in Schritt (a) erhaltenen Reaktionsgemisch zugesetzt wird.

Die ^{18}F -fluorierten α -Aminosäuren und ^{18}F -fluorierten α -Aminosäurederivate, die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren erhalten werden können, haben die folgende allgemeine Formel IV:

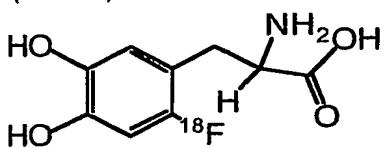
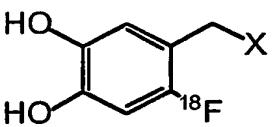
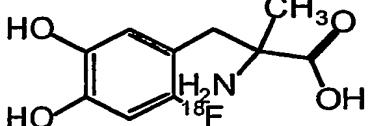
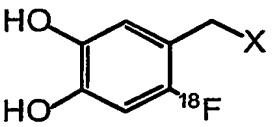
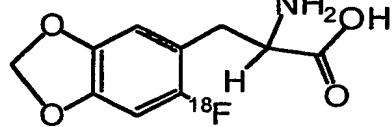
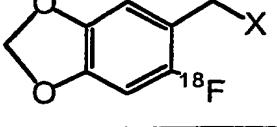
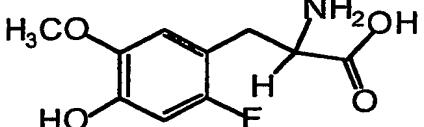
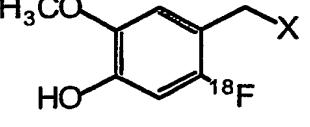


wobei R1, R2 und R3 wie vorstehend definiert sind. Mit dem 25 erfindungsgemäßen Verfahren kann jeweils die L- oder die D-Form dieser ^{18}F -fluorierten α -Aminosäuren und ^{18}F -fluorierten α -Aminosäurederivate hergestellt werden.

Bevorzugte ^{18}F -fluorierte α -Aminosäuren und ^{18}F -fluorierte α -Aminosäurederivate sind in Tabelle 1 dargestellt. Auf Darstellung der enantiomeren Formen wurden dabei verzichtet. So bedeutet die Angabe 2- $[^{18}\text{F}]$ -Fluor-p-tyrosin sowohl 2- $[^{18}\text{F}]$ -Fluor-p-L-tyrosin als auch 2- $[^{18}\text{F}]$ -Fluor-p-D-tyrosin.

5

^{18}F -fluorierte α -Aminosäure	Ausgangsverbindungen	
	Verbindung der Formel I	Verbindung der Formel II
2- $[^{18}\text{F}]$ -Fluor-p-tyrosin 	R1 = H, R2 = OH: 	R3 = H: Glycin
2- $[^{18}\text{F}]$ -Fluor-m-tyrosin 	R1 = OH, R2 = H 	R3 = H: Glycin
α -Methyl-2- $[^{18}\text{F}]$ -fluor-p-tyrosin 	R1 = H, R2 = OH: 	R3 = H: Alanin
α -Methyl-2- $[^{18}\text{F}]$ -fluor-m-tyrosin 	R1 = OH, R2 = H 	R3 = H: Alanin
2- $[^{18}\text{F}]$ -Fluor-Phenylalanin 	R1 = H, R2 = H 	R3 = H: Glycin

¹⁸ F-fluorierte α-Aminosäure	Ausgangsverbindungen	
	Verbindung der Formel I	Verbindung der Formel II
3,4-Dihydroxy-6-[¹⁸ F]-fluor-phenylalanin (DOPA) 	R1 = OH, R2 = OH 	R3 = H: Glycin
α-Methyl-3-(3,4-dihydroxy-6-[¹⁸ F]-fluor-phenylalanin (Methyl-DOPA) 	R1 = OH, R2 = OH 	R3 = CH ₃ : Alanin
2-Amino-3-(6-[¹⁸ F]-fluor-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-propionsäure 	R1 und R2 bilden gemeinsam -O-CH ₂ -O-	R3 = H: Glycin 
3-O-Methyl-6-[¹⁸ F]-fluor-DOPA 	R1 = CH ₃ O, R2 = OH 	R3 = H: Glycin

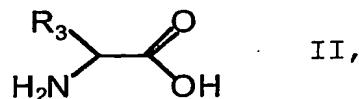
X hat die oben, für die Verbindung der Formel I angegebene Bedeutung. Ausdrücklich sei erwähnt, daß X in der Verbindung I für eine Abgangsgruppe steht, so daß auch weitere geeignete Gruppen zusätzlich zu den bereits angegebenen als X verwendet werden können.

Es ist für den Fachmann ohne weiteres verständlich, daß bestimmte funktionelle Gruppen, die R₁ oder R₂ darstellen, vor

der Umsetzung in Schritt (a) mit geeigneten Schutzgruppen versehen werden müssen, wobei die Schutzgruppen nach der Durchführung des Verfahrens wiederum abgetrennt werden müssen.

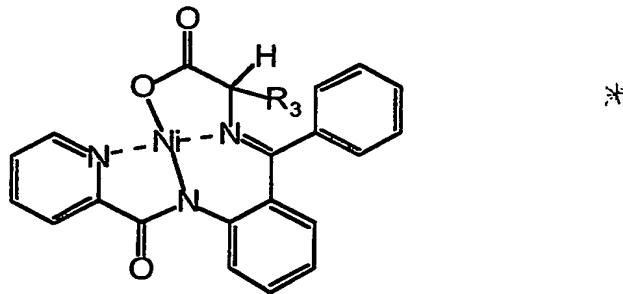
5

Vorzugsweise wird als Ni(II)-Komplex ein achiraler Ni(II)-Komplex einer Schiffchen Base von N-(2-Benzoylphenyl)pyridin-2-carbamid und einer Verbindung der Formel II



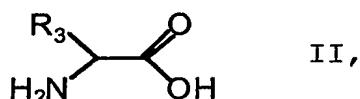
10 in der R₃ Wasserstoff oder eine unverzweigte oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt, verwendet. Die Verbindung der Formel (II) ist vorzugsweise Glycin oder Alanin.

15 Der Ni(II)-Komplex aus einer Schiffchen Base von N-(2-Benzoylphenyl)pyridin-2-carbamid und Glycin oder Alanin hat somit folgende Struktur:



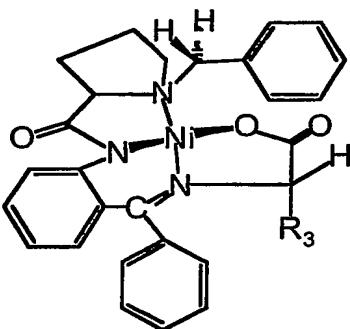
wobei R₃ Wasserstoff ist, wenn Glycin verwendet wurde, und
20 CH₃ ist, wenn Alanin verwendet wurde.

Alternativ kann ein chiraler Ni(II)-Komplex einer Schiffchen Base von (S)-o-[(N-benzylprolyl)amino]benzophenon und einer Verbindung der Formel II



in der R_3 Wasserstoff oder eine unverzweigte oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt, verwendet werden. Die Verbindung der Formel (II) ist vorzugsweise 5 Glycin oder Alanin.

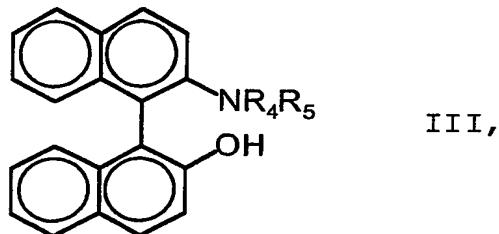
Der chirale Ni(II)-Komplex aus einer Schiffchen Base von (S)-o-[(N-benzylprolyl)amino]benzophenon und Glycin oder Alanin hat somit folgende Struktur:



10

wobei R_3 Wasserstoff ist, wenn Glycin verwendet wurde, und CH_3 ist, wenn Alanin verwendet wurde.

Als chiraler Katalysator wird vorzugsweise eine Verbindung 15 der Formel III verwendet

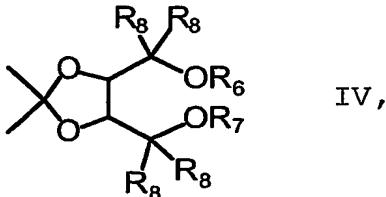


in der R_4 und R_5 unabhängig voneinander Wasserstoff, eine unverzweigte oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylgruppe, eine Adamantylgruppe oder 20 eine $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ -Gruppe darstellen, wobei n 1 bis 3 darstellt.

Besonders bevorzugt wird als chiraler Katalysator (S)-2'-Amino-2-hydroxy-1,1'-binaphthyl (= (S)-NOBIN). In diesem Falle sind R₄ und R₅ in Formel III jeweils Wasserstoff.

5

Alternativ kann der chirale Katalysator eine Verbindung der Formel IV sein



in der R₆ und R₇ unabhängig voneinander Wasserstoff, eine 10 Benzylgruppe oder eine unverzweigte oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist und R₈ Wasserstoff, eine Phenylgruppe oder Naphthylgruppe ist. Ein solcher chiraler Katalysator ist beispielsweise (4R,5R)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-bis(diphenylmethanol) (= 4R,5R-TADDOL). In 15 diesem Falle sind in Formel IV R₆ und R₇ jeweils Wasserstoff und R₈ eine Phenylgruppe.

Als Hilfsbase kann ein Alkalimetallhydroxid, Alkalimetallhydrid oder Alkalimetall-tert-butyrat verwendet werden. Bevorzugt werden dabei LiOH, NaOH, KOH, CsOH, NaH und Kalium-tert-butyrat. Besonders bevorzugt ist NaOH.

Die Spaltung („Quenching“) der in Schritt (a) erhaltenen Verbindung in Schritt (b) kann durch Zusetzen einer Säure 25 erfolgen. Geeignete Säuren sind Alkansäuren mit 2 bis 5 Kohlenwasserstoffatomen oder Halogensäuren. Vorzugsweise ist Säure Essigsäure, Salzsäure, Bromwasserstoff oder Iodwasser-

stoff, wobei Essigsäure und Iodwasserstoff besonders bevorzugt werden. Dieser Schritt kann ebenfalls bei Raumtemperatur ausgeführt werden.

5 Verfahrensschritt (a) wird vorzugsweise in einem polaren oder unpolaren organischen Lösungsmittel durchgeführt, wobei Methylenechlorid oder Dichlorethan als Lösungsmittel besonders bevorzugt wird.

10 Zur Herstellung von 2-[¹⁸F]-Fluor-L-tyrosin hat sich folgende Verfahrensweise als zweckmäßig erwiesen, die folgende Schritte umfaßt:

15 (a) Umsetzen von 1-Brommethyl-2-[¹⁸F]-fluor-4-methoxybenzol mit einem achiralen Nickel(II)-Komplex einer Schiffchen Base von (S)-2'-Amino-2-hydroxy-1,1'-binaphthyl und Glycin in Gegenwart von (S)-2'-Amino-2-hydroxy-1,1'-binaphthyl als chiralem Katalysator und festem NaOH als Hilfsbase;

20 (b) Quenchen der in Schritt (a) erhaltenen Verbindung unter Bildung von 2-Amino-3-(2-[¹⁸F]-fluor-4-methoxy-phenyl)-propionsäure und

(c) Umsetzen der in Schritt (b) erhaltenen 2-Amino-3-(2-[¹⁸F]-fluor-4-methoxy-phenyl)-propionsäure zu 2-[¹⁸F]-Fluor-L-tyrosin.

25 Vorzugsweise wird in Schritt (b) 57%ige Iodwasserstoffsäure zur Spaltung der in Schritt (a) erhaltenen Verbindung verwendet. Schritt (a) und Schritt (b) können bei Raumtemperatur durchgeführt werden. In Schritt (c) wird vorzugsweise 57%ige Iodwasserstoffsäure der in Schritt (b) erhaltenen Verbindung zugesetzt und das Reaktionsgemisch zum Sieden ge-

bracht, um die Methoxygruppe in die OH-Gruppe zu überführen (Entschützen). Als Lösungsmittel für Schritt (a) wird vorzugsweise Methylenchlorid oder Dichlorethan verwendet.

5 Wenn bereits zum Spalten des Komplexes in Schritt (b) Iodwasserstoffsäure verwendet wurde, ist eine erneute Zugabe von Iodwasserstoffsäure zur Durchführung von Schritt (c) nicht erforderlich. Vielmehr ist es dann ausreichend, das Lösungsmittel aus dem in Schritt (b) erhaltene Reaktionsgemisch zu entfernen und das resultierende Reaktionsgemisch bei ca. 170 °C unter Rückfluß in einem geschlossenem Reaktionsgefäß zu behandeln. Dieses Ausführungsform der Erfindung ist besonders bevorzugt.

15 Die Erfindung wird nachfolgend anhand eines Ausführungsbeispiels näher erläutert. Das Ausführungsbeispiel zeigt die Herstellung von 2-[¹⁸F]-Fluor-L-tyrosin gemäß dem Verfahren der vorliegenden Erfindung.

20 A. Herstellung von 1-Brommethyl-2-[¹⁸F]-fluor-4-methoxybenzol IV

1-Brommethyl-2-[¹⁸F]-fluor-4-methoxy-benzol dient als Präkursor für die Herstellung von 2-[¹⁸F]-Fluor-L-tyrosin.

25 A1. Herstellung des Radionuklids ¹⁸F

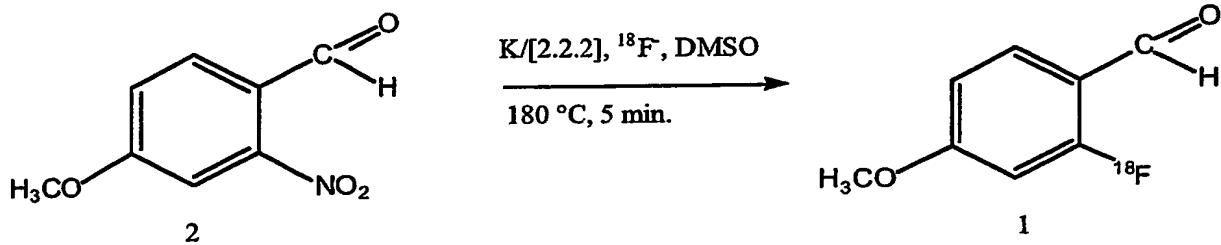
Das Radionuklid ¹⁸F wurde in bekannter Weise in einem Wasserzyklotron-Target mittels ¹⁸O(p, n)¹⁸F-Kernreaktion erzeugt und 30 auf QMC-Harz (QMC = ...) in Carbonatform gesammelt. Das Radionuklid wurde aus dem QMC-Harz gewonnen, indem 2 ml eines

Eluats (K_2CO_3 , MeCN, Kryptofix und Wasser; der Wasseranteil betrug 4 Vol.-%) über das QMC-Harz geführt wurden. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei 130 °C unter einem Stickstoffstrom bis zur Trockene abgedampft.

5

A2. Herstellung von 2- ^{18}F -Fluor-4-methoxy-benzaldehyd 1

2- ^{18}F -Fluor-4-methoxy-benzaldehyd 1 wird durch nukleophile Substitution aus 4-Methoxy-2-nitro-benzaldehyd 2 in Gegenwart eines Kronenethers als Ionenfänger hergestellt. Die Herstellung von 4-Methoxy-2-nitro-benzaldehyd 2 ist bekannt (siehe C. Lemaire et al., Synthesis of fluorine-18 Substituted Aromatic Aldehydes and Benzyl Bromides, New Intermediates for n.c.a. ^{18}F Fluorination. Applied Radiation and Isotopes, Bd. 43, Nr. 4, S. 485-494, 1992).



Der in Schritt A1 erhaltene Rückstand wurde mit einer Lösung aus 15 mg Verbindung 1 in 1 ml DMSO behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend 5 min auf 180 °C erwärmt. Nach 20 dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit 8,5 ml Wasser verdünnt.

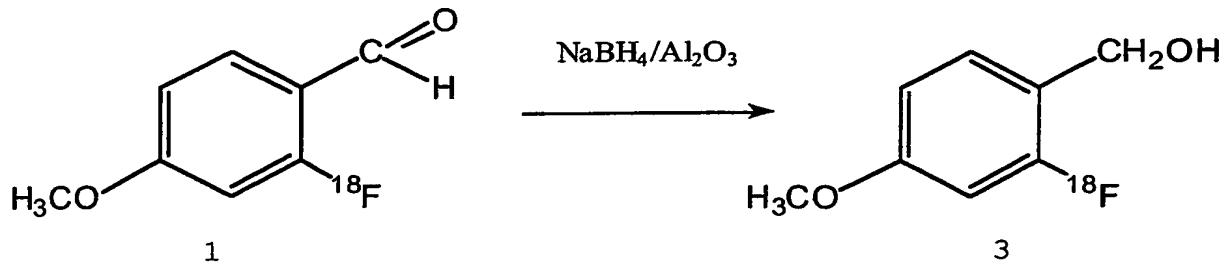
Eine Probe des Reaktionsproduktes wurde durch Radio-Dünnschichtchromatographie (Radio-TLC) unter Verwendung einer Silikagelplatte und Methylchlorid analysiert. Die Retentionszeit (R_f) für ^{18}F -Fluorid war 0, für Verbindung 1

0,45. Basierend auf den Radio-TLC-Werten wurde eine Einbau-
rate von ^{18}F -Fluor in die Aldehydstruktur von durchschnitt-
lich 86,9 % \pm 0,9 % (Zahl der Versuche (n) = 4) errechnet.

5 Um Verbindung 2 von nicht-umgesetztem ^{18}F -Fluorid zu tren-
nen, wurde das verdünnte Reaktionsgemisch über einer C18-
Supelco-Säule (600 mg C18, gepackt in eine 6-ml-Säule) ge-
führt, die zuvor mit 10 ml Methanol und 15 ml Wasser kondi-
tioniert worden war. Die C18-Säule wurde zweimal mit 5 ml
10 Wasser gereinigt.

A3. Herstellung von (2-[^{18}F]-Fluor-4-methoxy-phenyl)-
methanol 3

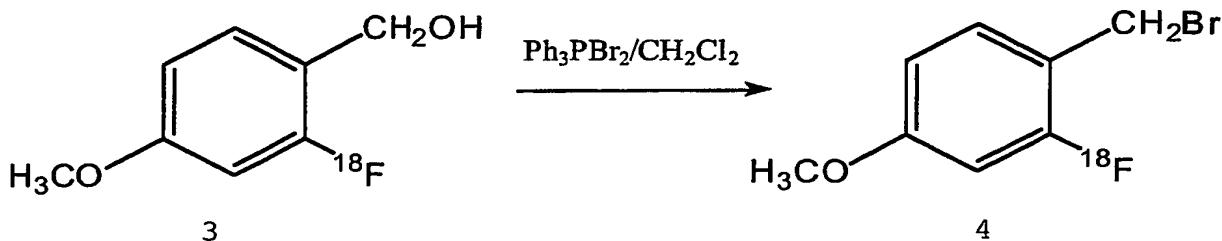
15 Verbindung 2 wird durch On-line-Reduktion zu (2-[^{18}F]-Fluor-
4-methoxy-phenyl)-methanol 3 umgesetzt:



Die in der C18-Säule zurückgehaltene Verbindung 1 wurde
20 langsam mit 3,5 ml Ether (alternativ Methylenechlorid) ausge-
spült und das Eluat in eine kombinierte Säule geführt, die
mit $\text{NaBH}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ und K_2CO_3 (80 : 20) gepackt war. Eine 1-ml-
Standard-Supelco-Säule wurde zum Packen verwendet. Die Um-
setzungsrate wurde durch Radio-TLC und/oder HPLC bestimmt
25 und betrug 76 bis 97 % (n = 4).

A4. Herstellung von 1-Brommethyl-2-[¹⁸F]-fluoro-4-methoxybenzol 4

5 Verbindung 3 wird anschließend zu 1-Brommethyl-2-[¹⁸F]-fluoro-4-methoxy-benzol 4 umgesetzt gemäß :



10 Die Bromierung wurde in Methylenechlorid bei Raumtemperatur unter Verwendung von 60 bis 80 mg Ph_3PBr_2 (erhältlich von Al- drich) als Bormierungsmittel durchgeführt. Die Verwendung dieses Bromierungsmittels ist aus R. Iwata et al., A new convenient method for the preparation of 4-[^{18}F]fluorobenzyl halides, Applied Radiation Isotopes, 2000, 52, S. 87-92 be- 15 kannt. Die Umsetzungsrate, die mittels Radio-TLC und/oder HPLC gemessen wurde, betrug zwischen 65 und 93 %. Das er- haltene Reaktionsprodukt wurde gereinigt, indem es durch ei- ne kommerziell erhältliche Basic-Alumina-Supelco-Säule (1 g 20 AlB) geführt wurde. Die gereinigte Lösung wurde direkt in dem Gefäß zur chiralen Alkylierung gesammelt.

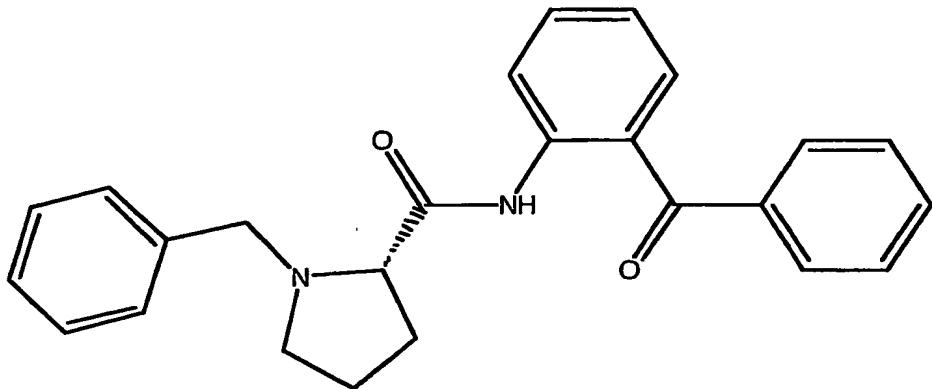
B. Herstellung des Katalysators

25 Verfahren zur Herstellung der in der vorliegenden Erfindung verwendeten Komplexe sind aus Belokon, Y. N., et al., J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 2010; Belokon, Y. N., et al., J. Chem.

Soc., Perkin. Trans. 1986, 1, 1865; und Belokon, Y. N., et al., J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1988, 1, 305-312; bekannt.

Im folgenden wird die Herstellung eines chiralen Ni(II)-

5 Komplexes einer Schiffchen Base von (S)-o-[(N-benzylprolyl)amino]benzophenon und Glycin beschrieben. Der Ligand von (S)-o-[(N-benzylprolyl)amino]benzophenon



ist von der Fa. Merk erhältlich.

10

In einen 100-ml-Zweihalskolben mit Rückflußkühler wurden 2,996 g (7,9 mmol) (S)-o-[(N-benzylprolyl)amino]benzophenon und 4,45 g $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6 \text{ H}_2\text{O}$, gelöst in 40 ml absolutem Methanol, gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf 50 °C erwärmt.

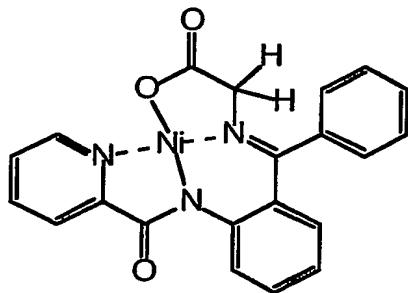
15 Unter Rühren wurden dann 2,89 g (0,038 mmol) Glycin, gelöst in 30 ml 1,2 N MeONa in Methanol, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei 50 °C gehalten, wobei sich während dieser Zeit die Farbe des Gemisches von blau zu dunkelrot änderte. Das Reaktionsgemisch wurde mit 50 ml Wasser verdünnt und das Reaktionsprodukt, Ni-BPB, mit Chloroform extrahiert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum abgedampft und der Rückstand anschließend durch Säulenchromatographie (Säule 50 x 3,5 cm; Silikagel 40/100 Mikron; Chloroform : Aceton 5 : 1: Fließgeschwindigkeit 5 ml/min) gereinigt.

Das Reaktionsprodukt Ni-BPB hatte einen Schmelzpunkt von 207 bis 210 °C und eine dunkelrote Farbe. Das Reaktionsprodukt war bei Raumtemperatur stabil.

5

Die Herstellung des achiralen Nickel(II)-Komplexes einer Schiffchen Base von (S)-2'-Amino-2-hydroxy-1,1'-binaphthyl und Glycin (im folgendem als Ni-PBP bezeichnet) wird in Belekton, Y., et al, Angew. Chemie 2001, 113, Nr.10, S. 2004

10 beschrieben. Dabei wird folgenes Reaktionsprodukt erhalten:



C. Herstellung von 2- ^{18}F -Fluor-L-tyrosin

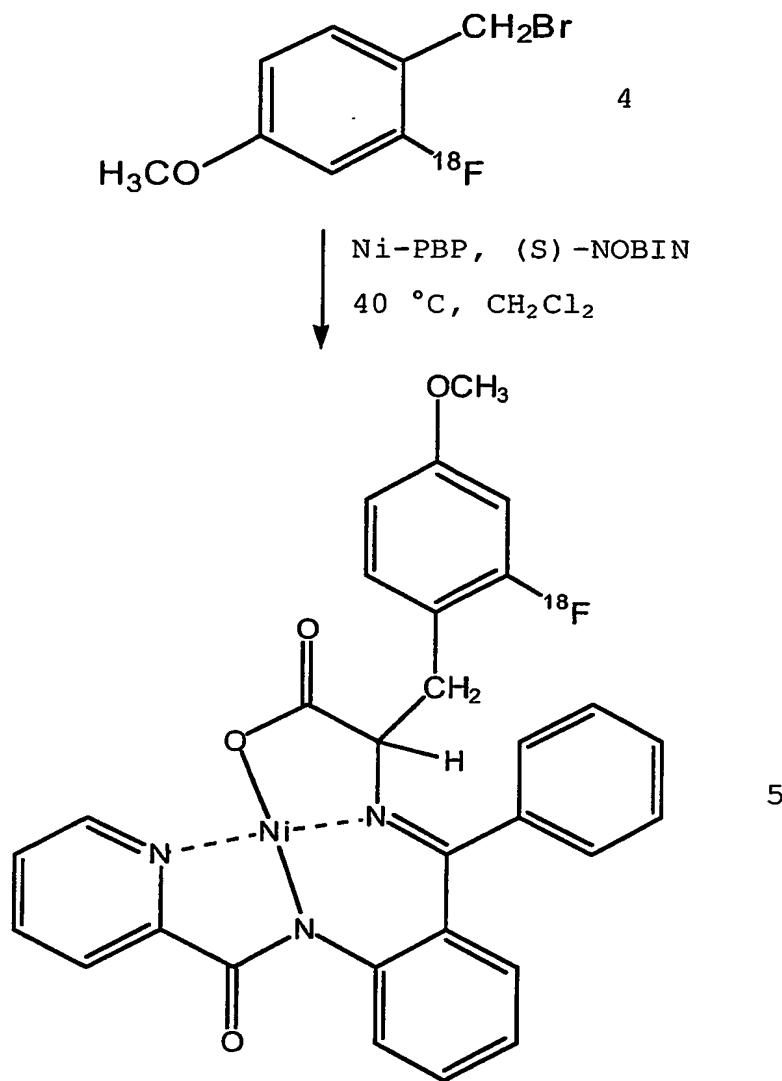
15 Nachfolgend wird die Herstellung von 2- ^{18}F -Fluor-L-tyrosin durch Umsetzen von 1-Brommethyl-2- ^{18}F -fluor-4-methoxybenzol 4 mit Ni-PBP in Gegenwart von (S)-2'-Amino-2-hydroxy-1,1'-binaphthyl ((S)-NOBIN) als chiralem Katalysator und festem NaOH als Hilfsbase beschrieben.

20

C1. Umsetzung von Ni-PBP mit 1-Brommethyl-2- ^{18}F -fluor-4-methoxy-benzol 4

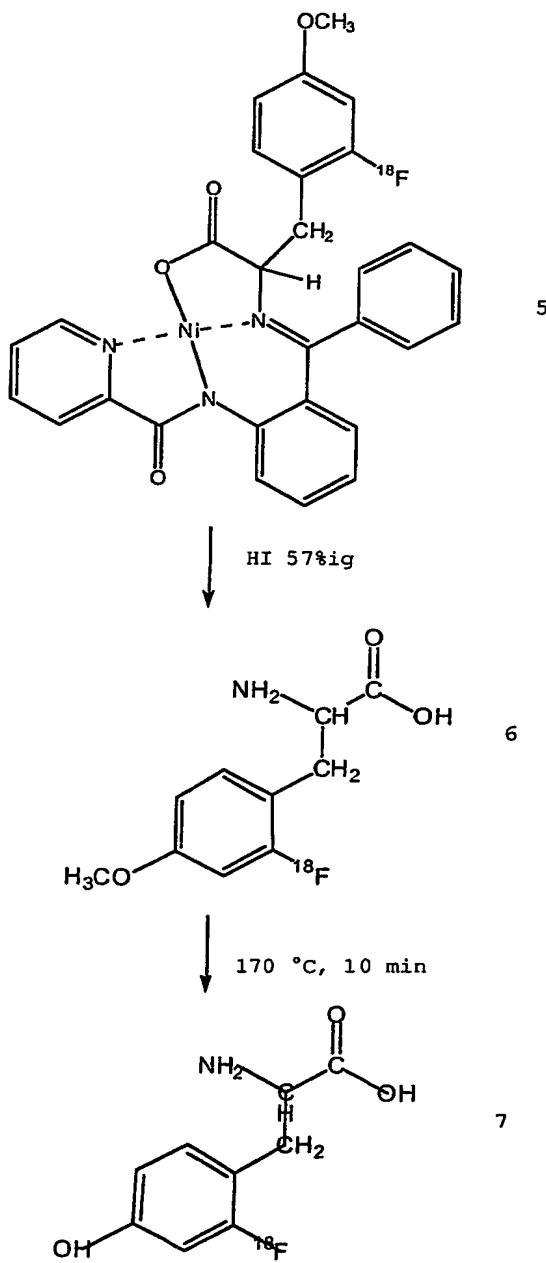
1-Brommethyl-2- ^{18}F -fluor-4-methoxy-benzol 4 wird mit Ni-BPB 25 unter Bildung eines diastereomeren Komplexes 5 umgesetzt:

18



Die asymmetrische Alkylierung wurde unter Phasen-Transfer-Katalyse-Bedingungen durchgeführt. Dazu wurde festes, frisch feinpulverisiertes NaOH (20 mg) mit Ni-PBP (22 mg) und (S)-NOBIN (2 mg) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (1 ml; das Lösungsmittel stammt aus der Herstellung von Verbindung 4), das unter Argon 3 min bei Raumtemperatur mittels Vortex gerührt wurde. Dann wurde Verbindung 4 unter Argon zugesetzt und das Reaktionsgemisch 3 bis 5 min mittels Vortex gerührt. Die Reaktion wurde dann durch Zugabe von 0,5 ml 57%igem HI ohne

Erwärmten gelöscht („Quenchen“). Das Lösungsmittel wurde bei 40 °C unter Vakuum abgedampft und das Rohprodukt 5 min unter Rückfluß bei 170 °C in einem geschlossenen Reaktionsgefäß behandelt (Entschützung), wodurch die Zielverbindung erhalten wurde. L-FTYR 7 wurde dann durch Umkehrphasen-HPLC gewonnen.



Die Alkylierung des achiralen Nickel(II)-Komplexes unter Phasen-Transfer-Katalysebedingungen in Methylenechlorid ergab 5 L-FTYR 7 mit einer Enantiomerenreinheit von 90 % bei einer radiochemischen Ausbeute von 25 bis 30 % (EOB).

Das Quenchen der Reaktion vor der Entfernung des Lösungsmittels durch Verdampfen ist wesentlich, um eine wärmeinduzierte 10 Racemisierung des (S)-Komplexes zu verhindern, wie sich aus Tabelle 2 ergibt:

Tabelle 2

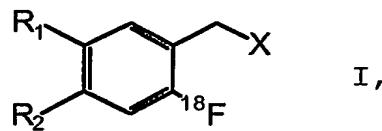
Lösungs- mittel	Temperatur, °C	Zeit, min	Löschen der Reaktion	L-Isomer, %
Aceton	RT*	3	Nein	50
(CH ₂) ₂ Cl ₂	0	6	Ja	89,7
CH ₂ Cl ₂	0	5	Ja	98
CH ₂ Cl ₂	RT	5-10	Ja	95,3 ± 0,5 (n = 7)
CH ₂ Cl ₂	RT	3	Nein	89,7

* RT = Raumtemperatur

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von ^{18}F -fluorierten α -Aminosäuren und ^{18}F -fluorierten α -Aminosäurederivaten, umfassend die Schritte:

(a) Umsetzen einer ^{18}F -fluorierten Verbindung der Formel I

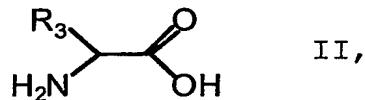


in der

10 R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, eine Benzyloxygruppe oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder R_1 und R_2 gemeinsam eine $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ Gruppe bilden; und

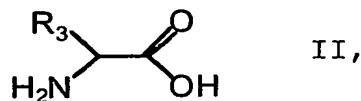
15 X ein Halogen, eine Tosyl-, Mesyl- oder Trifluormethansulfonyl-Gruppe darstellt;

mit einem achiralen oder chiralen Ni(II)-Komplex einer Schiffchen Base einer Verbindung der Formel II



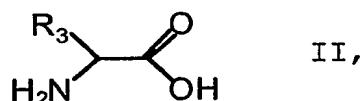
20 in der R_3 Wasserstoff oder eine unverzweigte oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt, in Gegenwart eines chiralen Katalysators und einer Hilfsbase; und
 (b) Spalten der in Schritt (a) erhaltenen Verbindung.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der Ni(II)-Komplex ein achiraler Ni(II)-Komplex einer Schiffchen Base von N-(2-Benzoylphenyl)pyridin-2-carbamid und einer Verbindung der Formel II



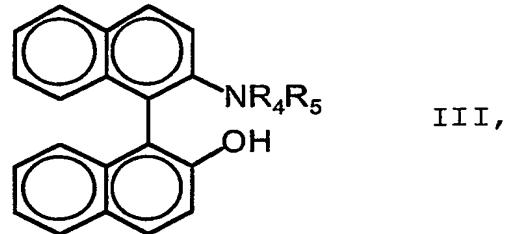
in der R_3 Wasserstoff oder eine unverzweigte oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt, ist.

5 3. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der Ni(II)-Komplex ein chiraler Ni(II)-Komplex einer Schiffchen Base von (S)-o-[(N-benzylprolyl)amino]benzophenon und einer Verbindung der Formel II



10 in der R_3 Wasserstoff oder eine unverzweigte oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt, ist.

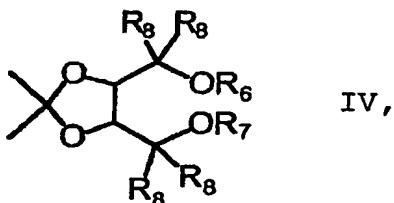
4. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei der chirale Katalysator eine Verbindung der Formel III ist



15 in der R_4 und R_5 unabhängig voneinander Wasserstoff, eine unverzweigte oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylgruppe, eine Adamantylgruppe oder eine $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ -Gruppe darstellen, wobei n 1 bis 3 darstellt.

20 5. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei der chirale Katalysator (S)-2'-Amino-2-hydroxy-1,1'-binaphthyl ist.

6. Verfahren nach einem Ansprüche 1 bis 3, wobei der chirale Katalysator eine Verbindung der Formel IV ist



in der R₆ und R₇ unabhängig voneinander Wasserstoff, eine 5 Benzylgruppe oder eine unverzweigte oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist und R₈ Wasserstoff, eine Phenylgruppe oder Naphthylgruppe ist.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3 sowie Anspruch 10 6, wobei der chirale Katalysator (4R,5R)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-bis(diphenylmethanol) ist.

8. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei 15 die Hilfsbase ein Alkalimetallhydroxid, Alkalimetallhydrid oder Alkalimetall-tert-butyrat ist.

9. Verfahren nach Anspruch 8, wobei die Hilfsbase aus LiOH, NaOH, KOH, CsOH, NaH und Kalium-tert-butyrat ausgewählt ist.

20 10. Verfahren nach Anspruch 8 oder Anspruch 9, wobei die Hilfsbase festes NaOH ist.

11. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei Schritt (a) bei Raumtemperatur durchgeführt wird.

25

12. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei Schritt (b) durch Zusetzen einer Säure durchgeführt wird.

13. Verfahren nach Anspruch 12, wobei die Säure eine Alkan-säure mit 2 bis 5 Kohlenwasserstoffatomen oder eine Halogen-säure ist.

5

14. Verfahren nach Anspruch 13, wobei die Säure Essigsäure, Salzsäure, Bromwasserstoff oder Iodwasserstoff ist.

15. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei 10 als Lösungsmittel in Schritt (a) ein polares oder unpolares organisches Lösungsmittel verwendet wird.

16. Verfahren nach Anspruch 15, wobei als Lösungsmittel Me-thylenchlorid oder Dichlorethan verwendet wird.

15

17. Verfahren zur Herstellung von 2-[¹⁸F]-Fluor-L-tyrosin, umfassend die Schritte:

20 (a) Umsetzen von 1-Brommethyl-2-[¹⁸F]-fluor-4-methoxy-benzol mit einem achiralen Nickel(II)-Komplex einer Schiff-chen Base von (S)-2'-Amino-2-hydroxy-1,1'-binaphthyl und Glycin in Gegenwart von (S)-2'-Amino-2-hydroxy-1,1'-binaphthyl als chiralem Katalysator und festem NaOH als Hilfsbase;

25 (b) Spalten der in Schritt (a) erhaltenen Verbindung unter Bildung von 2-Amino-3-(2-[¹⁸F]-fluor-4-methoxy-phenyl)-propionsäure und

(c) Umsetzen der in Schritt (b) erhaltenen 2-Amino-3-(2-[¹⁸F]-fluor-4-methoxy-phenyl)-propionsäure zu 2-[¹⁸F]-Fluor-L-tyrosin.

30

18. Verfahren nach Anspruch 17, wobei Schritt (a) und Schritt (b) bei Raumtemperatur durchgeführt werden.

19. Verfahren nach Anspruch 17 oder Anspruch 18, wobei in 5 Schritt (b) wässrige Essigsäure zur Spaltung der in Schritt (a) erhaltenen Verbindung verwendet wird.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 17 bis 19, wobei in 10 Schritt (c) Iodwasserstoff der in Schritt (b) erhaltenen Verbindung zugesetzt wird.

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 17 bis 20, wobei in Schritt (a) als Lösungsmittel Methylenchlorid oder Dichlor- ethan verwendet wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 03/01692

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07B59/00 C07C229/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHEDMinimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 C07B C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>R.N. KRASIKOVA ET AL.: "Asymmetric Synthesis of 6-'18F!Fluoro-L-DOPA using a Chiral Nickel Complex of the Schiff Base of (S)-O-'(N-Benzylprolyl)-amino!benzophenone and glycine" J. LABELLED CPD. RADIOPHARM., vol. 42, no. 1, 1999, pages S102-S104, XP008022474 the whole document</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-21

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- °A° document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- °E° earlier document but published on or after the international filing date
- °L° document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- °O° document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- °P° document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- °T° later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- °X° document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- °Y° document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- °&° document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 September 2003

Date of mailing of the international search report

13/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Diederer, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 03/01692

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>BELOKON Y N ET AL: "HIGHLY EFFICIENT CATALYTIC SYNTHESIS OF ALPHA-AMINO ACIDS UNDER PHAS-TRANSFER CONDITIONS WITH A NOVEL CATALYST/SUBSTRATE PAIR" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, VERLAG CHEMIE. WEINHEIM, DE, vol. 40, no. 10, 18 May 2001 (2001-05-18), pages 1948-1951, XP001065313 ISSN: 0570-0833 cited in the application the whole document</p> <p>-----</p>	1-21
A	<p>KUKHAR, VALERI P. ET AL.: "Asymmetric Synthesis of Organoelement Analogues of Natural Products; Part 12: General Method for the Asymmetric Synthesis of Fluorine-Containing Phenylalanines and alpha-Methyl(phenyl)alanines via Alkylation of the Chiral Nickel(II)Schiff's Base Complexes of Glycine and Alanine" SYNTHESIS, 1993, pages 117-20, XP002255542 the 2-FC₆H₄ analogues</p> <p>-----</p>	1,17

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Patentzeichen
PCT/DE 03/01692A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07B59/00 C07C229/36

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07B C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	R.N. KRASIKOVA ET AL.: "Asymmetric Synthesis of 6-'18F!Fluoro-L-DOPA using a Chiral Nickel Complex of the Schiff Base of (S)-0-('N-Benzylprolyl)-amino!benzophenone and glycine" J. LABELLED CPD. RADIOPHARM., Bd. 42, Nr. 1, 1999, Seiten S102-S104, XP008022474 das ganze Dokument ---	1-21

 Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

- ° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch das das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "8" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
24. September 2003	13/10/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Diederer, J

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	BELOKON Y N ET AL: "HIGHLY EFFICIENT CATALYTIC SYNTHESIS OF ALPHA-AMINO ACIDS UNDER PHAS-TRANSFER CONDITIONS WITH A NOVEL CATALYST/SUBSTRATE PAIR" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, VERLAG CHEMIE. WEINHEIM, DE, Bd. 40, Nr. 10, 18. Mai 2001 (2001-05-18), Seiten 1948-1951, XP001065313 ISSN: 0570-0833 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-21
A	KUKHAR, VALERI P. ET AL.: "Asymmetric Synthesis of Organoelement Analogues of Natural Products; Part 12: General Method for the Asymmetric Synthesis of Fluorine-Containing Phenylalanines and alpha-Methyl(phenyl)alanines via Alkylation of the Chiral Nickel(II)Schiff's Base Complexes of Glycine and Alanine" SYNTHESIS, 1993, Seiten 117-20, XP002255542 the 2-FC6H4 analogues -----	1,17

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

This Page Blank (uspto)